

体外循環における血液濾過に関する研究*

浅井 康 文

札幌医科大学外科学第2講座 (主任 和田寿郎教授**)

Experimental Study of Extracorporeal Blood Filter

Yasufumi ASAI

Department of Surgery (Section 2), Sapporo Medical College

(Chief: Prof. J. Wada**)

Pulmonary insufficiency due to microembolism caused with the perfusate during extracorporeal circulation has become a renewed problem. To counter this point the author investigated the effect of 180 μ nylon mesh filter and various microfilters.

1) Three types of new extracorporeal microfilters —40 μ polyester, Dacron-wool and Polyesterurethane— were tested in a closed circuit. Polyesterurethane and Dacron-wool filters removed a large amount of blood platelets and showed good filtration. Using 40 μ polyester filter a slight increase of CK and plasma hemoglobin level was shown compared with other microfilters. In the case of 40 μ polyester filter the pressure gradient across the filter was minimal. Hence the 40 μ polyester filter was chosen for clinical application.

2) Compared with the 180 μ nylon and the 40 μ polyester filter which were of the same surface area, the 40 μ polyester filter showed much increase of plasma hemoglobin level in experimental perfusion.

3) Influence of 40 μ polyester filter for fresh blood was not so great in the animal experiment, which was done by inserting the 40 μ polyester filter into the descending aorta. Namely platelet count and pressure gradient across the filter were not as varied during the perfusion for 3 hours.

4) In the animal experiments femoro-femoral bypass was carried out for 3 hours using 4 groups of mongrel dogs. Lung biopsy showed the 4th group (using the artificial 180 μ lung filter, 180 μ air trap filter and the 40 μ polyester filter) gave the best results, and the first group (using the artificial 180 μ lung filter only) showed the lowest results. The applicability of double filtration (180 μ +180 μ filter) and microfiltration was clearly indicated.

5) In clinical application a 40 μ polyester filter was inserted into the coronary suction line. During cardiac surgery, lung biopsies and blood examination were done, showing that over 1 hour of extracorporeal circulation with the 40 μ polyester filter group compared with the no 40 μ filter group gave better results—minimal elevation of GPT, LDH, CK and a decrease of blood platelets.

This study revealed that the use of the 40 μ polyester filters in extracorporeal circulation gave favorable influences on the liver and lung functions.

(Received June 6, 1977 and accepted August 22, 1977)

緒 言

最近の開心術の進歩にともない、多弁置換症例、再弁置換症例、心筋梗塞や大動脈瘤破裂を主とする緊急手術など

に対して、長時間体外循環および Acid-citrate dextrose (以下 ACD と略す) 保存血を使用する機会が増加してきた。このような症例において、灌流後症候群¹⁾を経験することがあり、その原因の一つに血栓や塞栓の問題が含まれ

* 本論文の要旨は、第26回日本胸部外科学会総会(福島, 1973)、第11回日本人工臓器学会総会(仙台, 1973)、第15回日本脈管学会総会(札幌, 1974)、第75回日本外科学会総会(京都, 1975)、第23回日本輸血学会総会(京都, 1975)、第28回日本胸部外科学会総会(大阪, 1975)、第3回日本救急医学会総会(名古屋, 1975)で発表した。

** 現在 東京女子医科大学第1外科主任教授
東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所外科部長

ている。

そこで著者は、これらの問題を解明すべく、人工心肺装置に用いられている各種フィルターについて、種々の検討を行った。すなわち All-in-One Oxygenator²⁾ に従来用いていた約 180 μ のナイロンフィルターおよび近年臨床応用のすすめられてきた各種マイクロフィルター (Micro-filter) について、その生体に及ぼす影響ならびにその効果と問題点を実験的および臨床的に比較検討したので、ここに報告する。

I. 各種マイクロフィルターの比較検討

微小血管、塞栓物を除去し、肺不全および脳不全などを予防する目的で作成された体外循環用マイクロフィルター

のうち、代表的とされている 40 μ ポリエステルフィルター、ダクロンウールフィルター、ポリエステルウレタンフィルターの 3 種類をとりあげ、その血液成分に及ぼす影響、フィルター前後の圧較差、その効果などについて検討した。

A. マイクロフィルターの構造 (図-1)

1. 40 μ ポリエステルフィルター： ケースはポリプロピレンよりなり、フィルター部分はポリエステルの単繊維で織っており、総表面積は 645 cm^2 で、目の細かさは 40 μ である。表面濾過の原理で濾過され、Surface (表面) フィルターとも呼ばれている。動脈側回路にとりつけるばあいの充填量は 190 ml である。入口部にルアー栓のついた空気抜口がある。

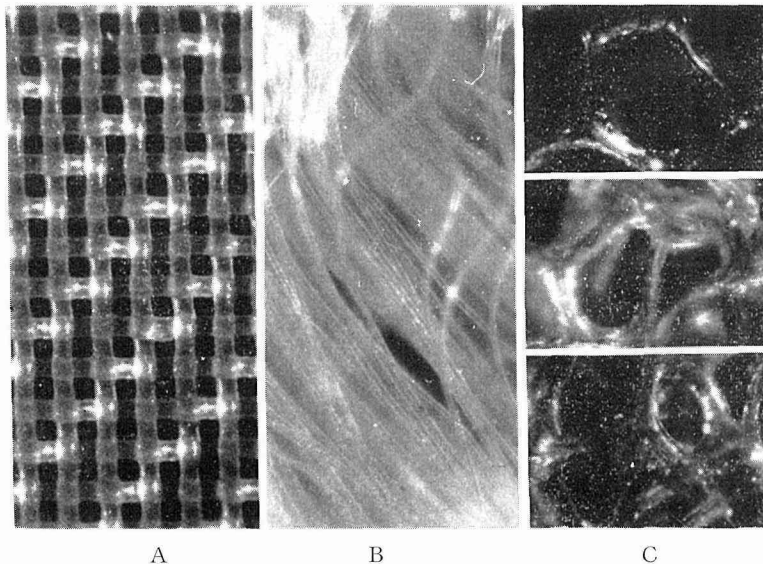


図-1 マイクロフィルターの構造 (×60)

- A: 40 μ ポリエステル
B: ダクロンウール
C: ポリエステルウレタン

2. ダクロンウールフィルター： ケースはプラスチックよりなり、入口部にプラスチックの格子および出口部にナイロンスクリーンとプラスチック格子があり、この間に 5.2 ml のスペースに 1 g の割合で、計 30 g のダクロンウールが詰め込まれている。充填量は 225 ml であり、入口部および出口部に空気抜口があり、ここに三方活栓がつき、空気除去、採血および圧モニターに利用できる。

3. ポリエステルウレタンフィルター： ポリカーボネイトのケースよりなり、フィルター部分はポリエステルウレタンフォームからできている。このフィルターは 3 層よりなり、入口部より出口部までそれぞれ 150 μ , 73 μ , 27 μ

のフィルターがサンドウィッチ状となっており、総表面積は約 480000 cm^2 である。表面吸着現象により血液濾過が行われ、充填量は 185 ml である。

B. 実験方法： 直径 8 mm、長さ 3 m のタイゴンチューブを使用し、閉鎖回路を作成した。ポンプは Sarns 社製ローラー型を使用し、ポンプ上 80 cm に貯血槽をとりつけ、各種マイクロフィルターを、ポンプと貯血槽の間にとりつけた。血液は採血後 1 週間の、ヒト ACD 保存血 700 ml を使用した。血液温度を一定とするため、トラベノール社のミニブライム熱交換器を使用し、ほぼ 37°C に維持した (図-2)。灌流開始と同時にヘパリンカルシウム 2500 単位を

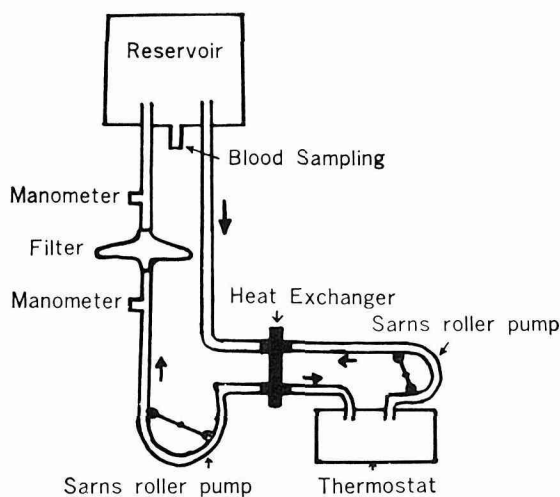


図-2 フィルターの効果判定にもちいた、血液循環回路

貯血槽内に加えた。灌流量は2.5 l/分で、5時間の灌流を行い、灌流直後、1時間、2時間、3時間および5時間後の計5回採血を行い、一般検血、血清生化学、総蛋白量、蛋白分画および血漿ヘモグロビン値などを測定した。また経時的に血液フィルター前後の圧を測定し、灌流開始後3時間目および5時間目に、灌流量を1, 2, 3, 4, 5 l/分に変化させ、圧較差を検討した。対照としてフィルターを除いた同様の回路を用い、それぞれ5回ずつ、計20回の実験を行った。

C. 実験結果

1. 一般検血：血小板数は、灌流3時間目で、コントロール群で平均25%減少、40 μ ポリエステルフィルター群で平均35%減少、ポリエステルウレタンフィルター群で平均64%、ダクロンウールフィルター群で平均72%と、後2者で著明な血小板数の減少をみた(図-3)。

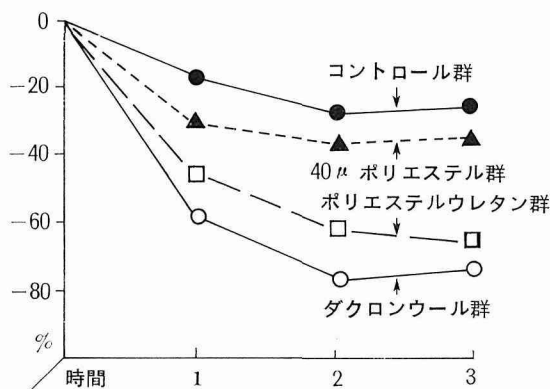


図-3 血小板数の変動

赤血球数の変動は少なく、灌流5時間後、コントロール群が平均7.5%減少し、40 μ ポリエステルフィルター群は平均10%、ポリエステルウレタンおよびダクロンウールフィルター群は平均12%減少した。

白血球数は、減少傾向が強く、灌流5時間後ポリエステルウレタンフィルター群は平均55%、ダクロンウールフィルター群は平均35%、40 μ ポリエステルフィルター群は平均30%、コントロール群は平均10%減少した。

2. 血清生化学：電解質では、灌流5時間後NaとClは平均4~5%増加の変動のみで、Kはダクロンウールフィルター群で平均7%増加した。

灌流3時間後のGOTは、コントロール群に比して増加の傾向をみ、とくにダクロンウールフィルター群では平均71%の増加を示した。

CKはダクロンウールおよびポリエステルウレタンフィルター使用群で、灌流5時間後約50%の増加をみた。

3. 溶血(図-4)：測定はシアンメトヘモグロビン法³⁾をもちいたが、血漿ヘモグロビン値の平均値は、灌流3時間後では、コントロール群(1.7 mg/dl/分)に比し、40 μ ポリエステルフィルター群が1.0 mg/dl/分、ダクロンウールフィルター群が1.2 mg/dl/分と低かったが、ポリエステルウレタンフィルター群は1.8 mg/dl/分を示した。

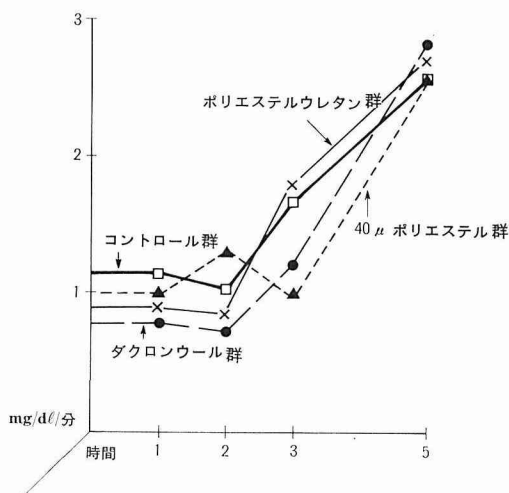
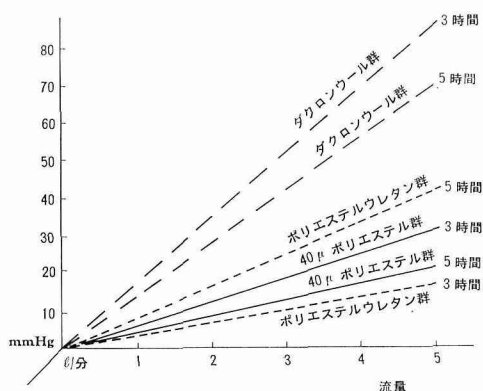


図-4 血漿ヘモグロビン値の経時的変化

灌流5時間では、コントロール群と40 μ ポリエステルフィルター群は、2.6 mg/dl/分の血漿ヘモグロビン値であったが、ポリエステルウレタンフィルター群で、2.65 mg/dl/分、ダクロンウールフィルター群で2.8 mg/dl/分を示した。

4. 圧較差(図-5)：2.5 l/分で3時間灌流後に、流量を



図—5 灌流3時間目および5時間目の、
フィルター前後の圧較差の変動

種々変えた結果では、5 l/分でポリエステルウレタンフィルター群で平均17 mmHg、40 μ ポリエステルフィルター群で平均31 mmHgであるのに比して、ダクロンウールフィルター群では平均86 mmHgもの圧較差を示した。また灌流5時間後の5 l/分の流量下では、ポリエステルウレタンフィルター群で平均41 mmHg (最大圧較差60 mmHg) と圧較差が増大したが、40 μ ポリエステルフィルター群では平均21 mmHg (最大圧較差40 mmHg) と減少し、ダクロンウールフィルター群でも平均70 mmHg (最大圧較差90 mmHg) に減少した。

D. 小括：一般検血では、ポリエステルウレタンおよびダクロンウールフィルター群で、血小板数減少が著明で

あった。

赤血球数の変動は各フィルターとも少なく、白血球数はダクロンウールおよびポリエステルフィルター群で著減した。

また40 μ ポリエステルフィルター群はCKの上昇が少なく、血漿ヘモグロビン値の上昇も、他のフィルター群に比して少ない傾向にあった。

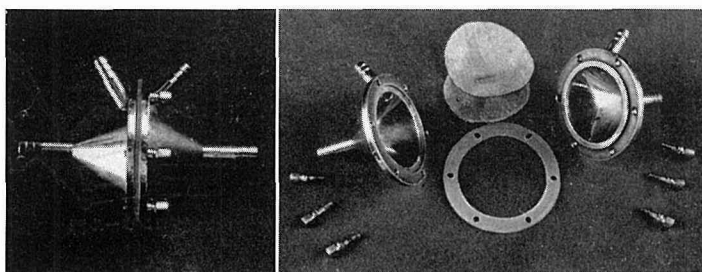
圧較差では40 μ ポリエステルフィルター群が最も少なく、ダクロンウールフィルター群の圧較差は、最も高かった。

II. 長時間血液濾過の、血球成分に及ぼす影響

A. フィルターメッシュによる相違

保存血を2種類のフィルターメッシュを用い、閉鎖回路にて長時間濾過し、血球成分の推移、溶血およびフィルターの付着物など、両者間の相違について検討した。

1. 実験方法：フィルター面積を一定とするため、Thermo-Helix⁴⁾、Thermo-Disc Oxygenator⁵⁾ 時にもちいた分解可能なフィルター装置(図-6)に、面積28.5 cm²の180 μ ナイロンフィルターおよび40 μ ポリエステルフィルターをそれぞれ組み込み、図-2と同様の閉鎖回路をもちい、1週間保存ヒトACD血を使用し、30時間ポンプを動作させ、血球成分に対する影響およびメッシュ付着成分について、それぞれ3回ずつ検討した。なお流量は2.5 l/分とした。



図—6 分解可能な札幌医大式 Air trap

2. 実験結果：一般検血所見では、灌流5時間で、40 μ フィルター群で白血球数が平均30%、血小板数が平均50%の減少を認めたが、180 μ フィルター群では白血球数減少は平均10%、血小板数の減少は平均20%であった。両フィルターとも灌流6時間では、赤血球、白血球の変形、破壊が著明となり、正確な算定が不能となった。溶血は灌流5時間で180 μ フィルター群が平均320 mg/dl、40 μ フィルター群で平均430 mg/dlであり、灌流7時間で、血漿ヘモグロビン値は両群とも500 mg/dl以上の上昇を示

した。

30時間後にとりはずした40 μ フィルター群は平均15g、180 μ フィルター群では平均8gの血球成分の付着が認められ、両フィルターとも血小板が約1/3を占め、残りは白血球、赤血球であった(図-7)。

3. 小括：同面積のフィルターの比較では、40 μ フィルター群において溶血が高く、血小板数および白血球数の低下も著しかった。一般検血では約6時間で血球破壊が、溶血は約7時間で著しくなり、その後の正確なデータは得

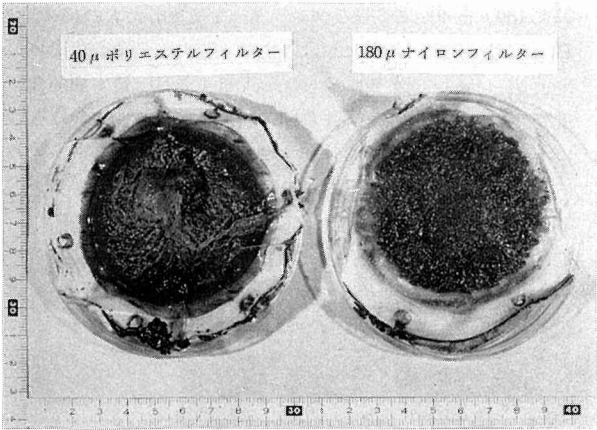


図-7 2.5 l/分、30 時間灌流後のフィルター面

られなかった。

B. フィルターの生体に及ぼす影響

雑種成犬の下行大動脈にフィルターを挿入し、フィルターの血液成分に及ぼす影響を検討した。

1. 実験方法： 体重9～11 kgの雑種成犬5頭をもちい、左第5肋間開胸にて下行大動脈を露出した。ヘパリン3 mg/kgを静脈内に注射し、下行大動脈を遮断後横断し、その部分に40 μ ポリエステル輸血用フィルター²⁹⁾ (面積は161 cm²)を挿入した。左鎖骨下動脈、大腿動脈にカニューレを挿入して、フィルター前後の圧較差を測定し、フィルター挿入直後および3時間後の、一般検血、血清蛋白、脂質ならびにフィブリノーゲンなどについて測定した。なおフィルター挿入時および実験中の出血は少量で、適宜乳酸リンゲル液で補正した。

2. 実験結果： フィルター挿入直後と挿入後3時間目の血液成分を比較すると、総蛋白量は平均5.76 g/dlより3.52 g/dlへ、赤血球数は平均546万より370万へ、ヘマトクリット値は平均43%より35%へ、白血球数は平均4500より3000へ、フィブリノーゲンは平均336 mg/dlより

160 mg/dlへ、また遊離脂肪酸、トリグリセライド、磷脂質も20～30%減少した。CKは平均65国際単位より126国際単位へと上昇したが、血小板数は平均13.6×10⁴より、12×10⁴となり減少は少なかった。圧較差は、ほぼ25 mmHgであり、時間の経過による変化はみられなかった。

3. 小括： 成犬を使用しての、3時間の動脈血の濾過で、総蛋白量、赤血球数、ヘマトクリット、白血球数およびフィブリノーゲン値の減少をみた。しかし血小板数の減少は少なかった。CKは上昇傾向を示した。圧較差は25 mmHgで、経時的差異はみられなかった。

III. 肺生検よりみた開心術回路フィルターの効果

体外循環において血栓や塞栓の最初の標的器官となる肺に焦点をあわせ、実験的に肺生検を施行して、現在使用されている180 μ ナイロンフィルターおよび40 μ ポリエステルフィルターの効果について、検討した。

A. 実験方法： 9～11 kgの雑種成犬をもちい、Thiopental Sodium 25 mg/kg 静脈麻酔後、気管内挿管を行いハーバード型人工呼吸器につなぎ、室内空気で換気した。無菌的に大腿動脈および大腿静脈より送、脱血用カニューレを挿入し、All-in-One Oxygenator 装置 (人工肺内には、180 μ で面積740 cm²のナイロンフィルターを含有)に接続した。ポンプはSarns型ローラーポンプを使用した。充填液は乳酸リンゲル液 (pH=8)、20% マンニトール液をもちい無血充填とし、10 mg/kgのソルコーテフ、2000 mgの合成ペニシリンおよびヘパリン3 mg/kgを添加した。ヘパリンは1時間毎に1 mg/kg ずつ追加投与した。灌流中は、経時的にガス分析を行い、適宜7% NaHCO₃による血液ガスの補正を行った。平均希釈率は47%、平均灌流量は52 ml/kg/分であり、灌流量・酸素流量比は1:1.5とした。

部分体外循環を3時間行い、右中葉より肺生検を行い、検討した。

表-1 フィルターの組み合わせによる3時間部分体外循環における肺生検所見 (第4群を1として比較した)

	フィルターの組み合わせ	無 気 肺	血管周囲浮腫	白血球	う っ 血	肺 気 腫
第 1 群	人 工 肺	2	2～3	2	1～2	1 ¹ / ₂
第 2 群	人工肺+180 μ フィルター	1 ¹ / ₂	1	1 ¹ / ₂	1	1 ¹ / ₂
第 3 群	人工肺+40 μ フィルター	1	1	1 ¹ / ₂	1	1
第 4 群	人工肺+180 μ フィルター +40 μ フィルター	1	1	1	1	1

第1群：人工肺内のフィルターのみで部分体外循環を行ったもの(3頭).

第2群：人工肺と動脈側回路に180 μ で面積21 cm²のナイロンフィルターを含有したエアトラップ(Air trap)を使用したもの(3頭).

第3群：人工肺と、動脈側回路に40 μ ポリエステルフィルター(面積645 cm²)を使用したもの(3頭).

第4群：第2群と第3群, すなわち人工肺と、動脈側回

路に180 μ と40 μ の2個のフィルターを使用したもの(3頭).

B. 実験結果：各群における主たる肺の光学顕微鏡所見を、表-1および図-8に示したが、第4群が、最も病的变化が少ないものの、2, 3, 4群間に明確な病理学的差異はみられなかった。

しかし第1群では、無気肺、血管周囲浮腫およびうっ血が、他の群に比して著明であった。

C. 小括：種々のフィルターを組み合わせる部分体外

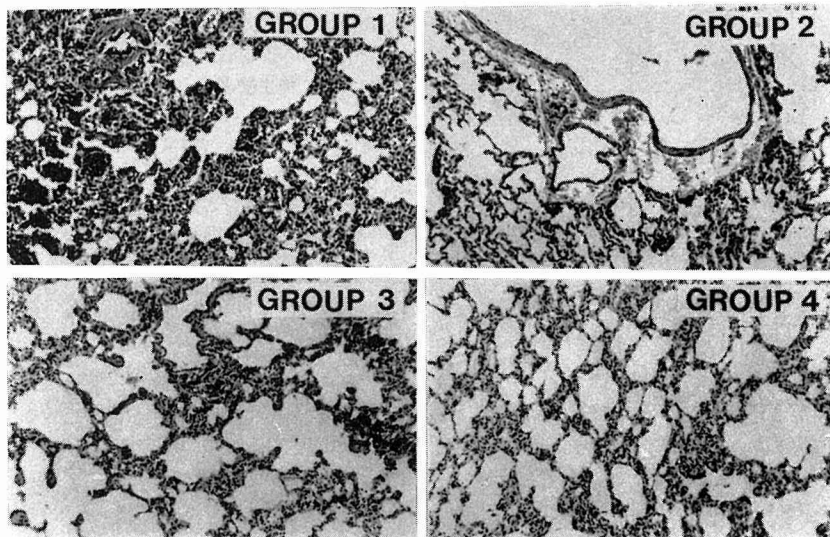


図-8 各群における、主な肺生所検見

Group 1: 無気肺, 肺浮腫が強く, 血管周囲浮腫も強い(×50)

Group 2: 気管支は開き気味で, 肺気腫状である(×50)

Group 3: 血管周囲に軽度肺浮腫あり(×50)

Group 4: 充血や肺浮腫の程度が軽く, 肺胞は多少開いて肺気腫状である(×50)

循環では、動脈側に40 μ ポリエステルフィルターを追加した第4群が、肺生検において最も生理的傾向を示し、人工肺内の180 μ フィルターのための第1群では肺病変が著しかった。

IV. マイクロフィルターの臨床応用

A. 血液成分の変動よりみた効果

開心術の手術野よりの血栓、心臓表面および心内膜より剥離した脂肪球、弁組織よりの石灰片などの多い、心腔内血液吸引側回路に、各種マイクロフィルターの比較検討結果から40 μ ポリエステルフィルターを選びとり付け、体外循環時間およびポリエステルフィルターの有無により4群にわけ、比較検討した。

1. 研究方法および材料：症例は1973年5月より1974年4月までの1年間に、教室で行なった体外循環症例中任

意に70症例を選び、一般検血および血清生化学の面より比較検討した。人工肺および回路は、すべてAll-in-One Oxygenatorとそれに付属する回路をもちいた。希釈体外循環における充填液は、乳酸リンゲル液(pH=8)および20%マンニトールにより、希釈率を20~30%とした。

40 μ ポリエステルフィルター非使用群のうち、体外循環が1時間以下の症例は19例で、年齢は平均9歳4カ月、平均体外循環時間は34分である。1時間以上の症例は12例で、年齢は平均16歳3カ月、平均体外循環時間は77分である。

40 μ ポリエステルフィルター使用群の、体外循環1時間以下の症例は25例で、年齢は平均15歳5カ月、平均体外循環時間は41分である。1時間以上の体外循環症例は14例あり、年齢は平均25歳5カ月、平均体外循環時間は81分である。以上の4群にわけて比較検討した。

表—2 40 μ ポリエステルフィルター非使用群の、主な血液所見

検 査 項 目	1 時 間 以 下				1 時 間 以 上			
	症例数		平 均	標 準 偏 差	症例数		平 均	標 準 偏 差
総 蛋 白 (g/dl)	17	1* 2**	4.1 3.9	0.30 0.31	11	1 2	4.4 4.6	0.42 0.41
GOT (国際単位)	15	1 2	54 109	15.2 15.8	11	1 2	44 152	13.8 75.5
GPT (国際単位)	15	1 2	16 24	16.6 19.5	11	1 2	28 50	34.5 49.8
LDH (国際単位)	15	1 2	137 190	44.3 47.8	11	1 2	142 422	42.8 150.2
CK (国際単位)	12	1 2	30 52	14.7 29.6	7	1 2	20 96	9.16 20.80
白 血 球 数	18	1 2	5200 6300	1930 2370	11	1 2	6200 10800	2280 5042
血小板数 ($\times 10^4$)	18	1 2	13.3 9.8	5.2 3.5	10	1 2	9.4 7.6	4.26 2.70
尿素窒素 (mg/dl)	9	1 2	11 13	1.66 1.70	5	1 2	11 12	1.95 2.10
クレアチニン	6	1 2	0.90 1.03	0.27 0.28	6	1 2	1.36 1.35	0.32 0.30

* 体外循環開始 5 分後の血液

** 体外循環終了時の血液

表—3 40 μ ポリエステルフィルター使用群の、主な血液所見

検 査 項 目	1 時 間 以 下				1 時 間 以 上			
	症例数		平 均	標 準 偏 差	症例数		平 均	標 準 偏 差
総 蛋 白 (g/dl)	16	1* 2**	4.6 4.5	0.49 0.57	12	1 2	4.7 5.3	0.78 0.65
GOT (国際単位)	19	1 2	55 112	19.9 55.2	12	1 2	69 162	43.0 52.8
GPT (国際単位)	18	1 2	31 40	12.4 21.8	12	1 2	32 38	18.2 25.6
LDH (国際単位)	17	1 2	128 238	12.7 96.0	13	1 2	142 390	46.7 231.0
CK (国際単位)	9	1 2	38 67	22.2 15.6	10	1 2	36 73	46.0 43.7
白 血 球 数	22	1 2	5300 8500	1570 3600	13	1 2	6000 11100	2590 7580
血小板数 ($\times 10^4$)	24	1 2	11.8 8.6	4.18 4.70	13	1 2	11.0 4.1	5.5 6.6
尿素窒素 (mg/dl)	2	1 2	13 15	2.23 1.42	5	1 2	22 24	6.08 6.25
クレアチニン (mg/dl)	9	1 2	0.97 1.04	0.12 0.15	8	1 2	1.33 1.36	1.43 2.39

* 体外循環開始 5 分後の血液

** 体外循環終了時の血液

2. 研究結果：表-2は40 μ ポリエステルフィルター非使用群の検査結果で、1は体外循環開始5分後の血液で、2は体外循環終了時の血液を示し、各血液成分ごとの平均値および標準偏差を示した。表-3は同様に40 μ ポリエステルフィルター使用群の検査結果である。

体外循環1時間以内の群では、40 μ ポリエステルフィルターの有無により検査項目の各値には有意の差はみられない。

体外循環1時間以上の40 μ ポリエステルフィルター使用群は、GPTが平均32から38国際単位と増加の程度は非使用群に比して軽度であった。同じくLDHが平均142から390国際単位と非使用群に比べて上昇が少なく、とくにCKは平均36から73国際単位と増加が少なかった。血小板数は、体外循環1時間以上のフィルター非使用群で、平均 9.4×10^4 から 7.6×10^4 へと減少しているのに対し、フィルター使用群では平均 11.4×10^4 から 4.1×10^4 へと著明

に減少していた。

3. 小括：体外循環症例について、40 μ ポリエステルフィルターの、血液性状に及ぼす影響について検討した。

1時間以上の体外循環症例において、心腔内血液吸引側にこのフィルターを使用した場合、GPT, LDH, CKの上昇は少なく、血小板数の著明な減少をみた。

B. 肺生検およびフィルター染色よりみた効果

体外循環時間が30分から90分の主として弁膜症手術患者において、血栓や塞栓の標的器官となる肺に焦点をあわせ、肺生検を行ない、あわせて体外循環終了後に、フィルターを分解、染色し、マイクロフィルターの効果について検討した。

1. 研究方法：心腔内血液吸引側回路に、40 μ ポリエステルフィルターを使用した10症例と、非使用の10症例について、体外循環開始前および閉胸時に、それぞれ右中葉または左舌区より肺生検を行ない光学顕微鏡で観察し

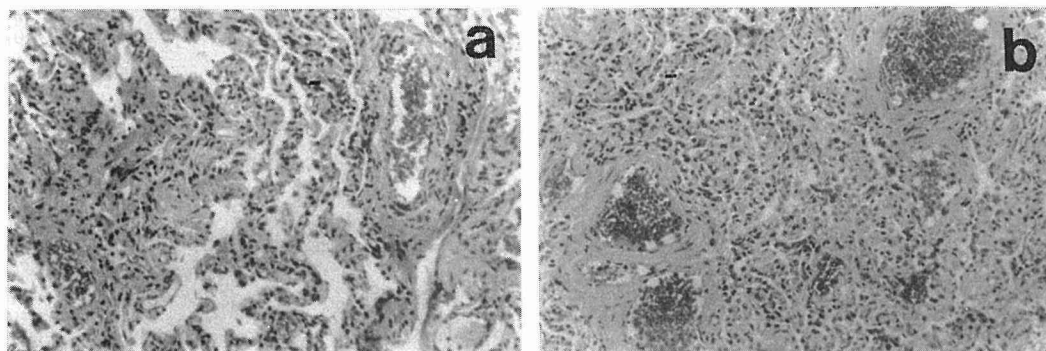


図-9 32歳、男性。僧帽弁狭窄症

40 μ ポリエステルフィルター非使用。aは体外循環開始前、bは体外循環62分後で、赤血球凝集塊を認める(×180)

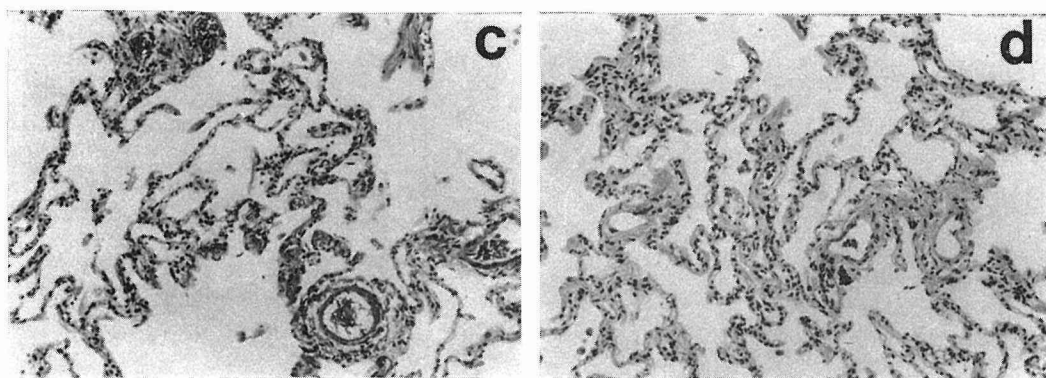


図-10 57歳、女性。僧帽弁狭窄症

40 μ ポリエステルフィルター使用。cは体外循環開始前、dは体外循環60分後で、血管内の赤血球凝集塊や線維素塊は認められない(×90)

た。あわせて体外循環終了直後にフィルターを分解して、10%ホルマリン固定を行い、ヘマトキシリンエオジン染色、ズダン III 染色、ナイルブルーサルフェイトで染色し、フィルターに付着せる血球成分、脂肪球などについて検索した。

2. 研究結果：肺生検では、体外循環1時間以下の症例では、40 μ ポリエステルフィルターの有無による差は、ほとんど見出し得なかった。

体外循環1時間以上の症例において、40 μ ポリエステルフィルター非使用例は4例で、平均年齢は30歳、体外循環時間は平均70分、40 μ ポリエステルフィルター使用例は6例で、平均年齢は26歳、体外循環時間は平均66分であった。その肺生検所見では40 μ フィルター非使用群4例中3例に血栓を認めたが、使用群では6例中1例に認めたのみであった。

これと並行して行った体外循環後のフィルター面のズダ

ン III 染色で、Air trap 内の180 μ ナイロンフィルター面には、ほとんど脂肪球が見出し得ないのに比し、40 μ ポリエステルフィルターでは少量ではあるが脂肪球がみられ、これは体外循環時間の長いほど多く認められる傾向にあった。

以下主な症例を示す。

症例1：32歳，男性。僧帽弁狭窄症。40 μ ポリエステルフィルター非使用例で、直視下僧帽弁形成術を行った。

図-9 a は体外循環開始前，b は体外循環62分後で、赤血球凝集塊を認める。

症例2：57歳，女性。僧帽弁狭窄症。40 μ ポリエステルフィルターを使用して僧帽弁置換術を行った。図-10 c は人工心肺使用前，d は体外循環60分後で、血管内の赤血球凝集塊や線維素塊は認められない。

症例3：4歳，女児。40 μ ポリエステルフィルターを使用して、肺動脈絞扼解除術および心室中隔欠損孔パッチ閉鎖

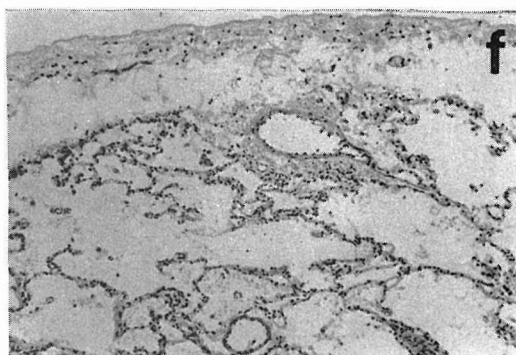
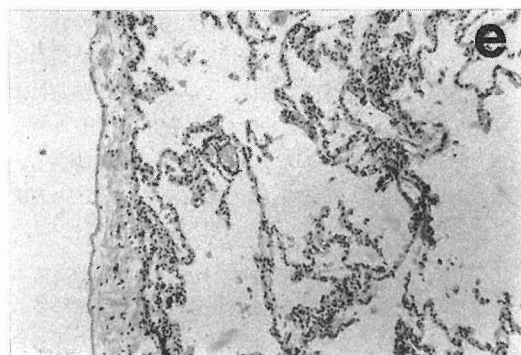


図-11 4歳，女子。心室中隔欠損症

40 μ ポリエステルフィルター使用。e は体外循環開始前，f は体外循環70分後で、血管周囲の浮腫，充血，肺浮腫を認めるが、塞栓はない ($\times 60$)

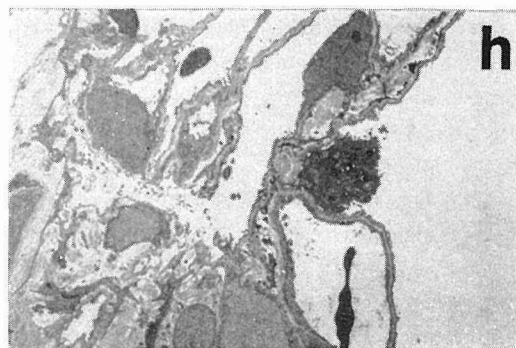
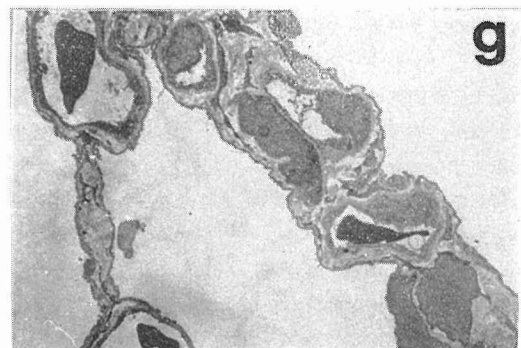


図-12 3歳，男児。心室中隔欠損症

g は体外循環開始前，h は体外循環60分後の、電子顕微鏡所見で、特別の所見はみあたらない ($\times 2300$)

を行った。図-11 e は体外循環前, f は体外循環 70 分後で、血管周囲の浮腫、充血、肺浮腫を認めるが、塞栓はない。

症例 4: 3 歳, 男児。40 μ ポリエステルフィルターを使用して心室中隔欠損症根治術。図-12 g は体外循環前, h は体外循環 60 分後の、電子顕微鏡所見で、特別の所見はみあたらない。

3. 小括: 体外循環が 1 時間以上に及ぶ弁膜症を主体とする症例において、40 μ ポリエステルフィルターを心腔内血液吸引側に組み込むと、肺病変の程度が軽度であった。

また長時間体外循環症例ほど、40 μ フィルター面の染色で脂肪球が多い傾向を示した。

総括ならびに考案

体外循環時の合併症としての、脳、肺、腎臓などの損傷については、種々の報告がある。その原因として、微小血管の血栓・塞栓の問題、空気塞栓、末梢循環不全、体液の変動、セロトニンやヒスタミンなどの Vasoactive substance, Homologous blood reaction, 血漿蛋白変性⁶⁾などがあげられている。これら障害は単独または、重なって、体外循環時間の延長とともに多くみられている。

著者はこれら考えられる種々の原因のうち、血栓、塞栓について、人工心肺に用いるフィルターの効果を検討した。

教室では人工肺を用いる開心術の臨床導入を目的に、さらにまた、より長時間体外循環を行うために、種々の人工心肺と、回路の試作改良工夫を重ねてきた。

そのうちフィルターについては、Air trap を兼ねるものとして和田⁷⁾により種々の試作を経て分解可能な装置が作成された(図-6)。これは数枚の金属メッシュによる濾過と、メッシュの内・外側に立てられた 2 本のチューブより微小空気が抜きとられるようになっており、これを術野におくことにより、患者との接続、Air trap、自家血脱血による充填などが、術者側で容易にできるようになった。この装置は、Thermo-Helix⁴⁾、Thermo-Disc Oxygenator⁵⁾と併用し、ついで All-in-One Oxygenator の開発とともにその disposable 化したものを用い、今日に至っており、これは今日我が国における人工腎臓のフィルターとして、広く用いられるに至っている。

また All-in-One Oxygenator の貯血槽内には、除泡槽の末端から下方に突出して、面積約 740 cm²、180 μ のナイロンフィルターがあり、フィルターの目的と体外循環中の貯血槽内液面の安定化に役立っている。

一方前述の如く、より長時間の体外循環の安全化のためには、フィルターのそなえるべき条件に、さらに高度の性能が要求されてきた。

すなわち

- 1) 血液中のすべての異物を除去することができる。
- 2) 血流に対して障害とならない。すなわち圧の増大をきたさない。
- 3) 血液損傷の原因とならない。
- 4) フィルターの部分的塞栓によっても、フィルターの機能が落ちない。

など、それぞれについての重要性が指摘されるに至ってきた⁸⁾。それに加えて空気や Micro air bubble を除去するための Air trap は別個に設けられてきた。一般に Air trap の構造は、回路の中に血流の停滞部を作り、ここで混入した気泡が浮上し、除去されるようになっている。気泡の浮上速度 (V) は、液体の比重 (P)、粘度 (η) および気泡の半径 (R) と関係して、 $V = \frac{2}{9} \cdot \frac{P}{\eta} R^2$ の式⁹⁾が成立し、血液の比重 1.05 g/cm³、血液粘度 2.7 をあてはめると、半径の小さい気泡ほど浮上しにくくなるので、Air trap の容積をふやしたり、構造上の工夫をしなければならなくなる。この点札幌医大式 Air trap はその型状が、算盤球状で、乱流を作ることが少なく設計されている。

微小血管の血栓、塞栓の原因には、人工心肺使用中に生ずる血小板や白血球の凝集塊、フィブリン、脂肪による塞栓、人工肺中の綿繊維、プラスチック片¹⁰⁾やシリコン除泡剤、開心術時の手術野よりの血栓、胸骨切開時あるいは心臓表面や心内膜より剝離した脂肪、弁組織よりの石灰片などがあげられてきた。

これら血栓や塞栓に対し、フィルターを必要とする微小塞栓の概念は、1961 年 Swank¹¹⁾によって明確にされた。Swank はあらかじめ目の細さが 20 \times 20 μ の大きさに定められたフィルターを全血が通過する際に、血中の微粒子の凝集塊がフィルターの目づまりをおこすためにおこる圧を測定する“Screen Filtration Pressure”法を考案し、以後これは微小塞栓の判定の有力な方法となっている。

1970 年 Osborn ら¹²⁾は、直径 10 cm、深さ 2 cm の円柱状のプラスチックの中に、30 g のダクロンウールを詰め込んだフィルターを作成し、これを 80 例の体外循環において心腔内血液吸引側に組み込み、血小板の減少は認められるが、術後出血量に影響のないこと、損傷され凝集した赤血球を trap することによってと思われる溶血の減少を報告している。これが現在のダクロンウールフィルターの原型となった。このダクロンウールフィルターと同様の目的をもって、Patterson ら¹³⁾は 40 μ ポリエステルで作成されたフィルターを作成している。

以上の 2 種のフィルターとポリエステルウレタンフィルターを、著者はまず臨床応用の目的で、保存血をもちいての閉鎖回路で、比較検討を行なった。その結果、ポリエステルウレタンおよびダクロンウールフィルターが血小板数減

少が著明で、微小血栓除去能力がすぐれていた。40 μ ポリエステルフィルターはCKの上昇が少なく、また血漿ヘモグロビン値も他のフィルターに比して低い傾向にあり、溶血が少ないことを思わせた。圧較差は、灌流5時間目の5 l/分の流量で40 μ ポリエステルフィルターが平均21 mmHgと最も低く、ダクロンウールフィルターは平均70 mmHgを示した。

以上より40 μ ポリエステルフィルターを選び、臨床応用した。

体外循環において使用するフィルターは、血液が繰り返して通過する Over and over filtration 用フィルターである。著者の行った長時間血液濾過の血球成分に及ぼす影響についての実験では、同面積の180 μ ナイロンフィルターと40 μ ポリエステルフィルターで閉鎖回路をもちいて30時間の灌流を行ったが、40 μ ポリエステルフィルターの溶血は著しかった。このようにフィルターの目を細かくすると、溶血の問題および圧増大の問題が生じ、フィルター面積を広くしなければならなくなってくる。

また雑種成犬の下行大動脈に面積161 cm²の40 μ ポリエステルフィルターを挿入した実験では、CKの上昇はあったが、血小板および圧較差には著変はなく、新鮮血に対しては血液濾過による影響は、少ないものと思われた。

臨床応用として、40 μ ポリエステルフィルターを心腔内血液吸引側に使用した。この部分は、完全体外循環において1) 冠循環還流血、2) 気管支循環還流血、3) 大動脈弁逆流血、4) 心拍停止後の反応性増加冠血流、5) 異常な短絡による血流が還流してくる場所であり、開心術中体外循環量の10%を越え、とくにチアノーゼ性先天性心疾患で気管支動脈系副血行路の発達した症例では50%以上にも達することがある¹⁴⁾。この心腔内血液吸引側回路は、人工心肺装置において吸引吸管およびポンプによって、最も高い率で血漿が損傷され、かつ血球凝集物や異物の存在し易いところであり、他の回路に挿入する方法に比して、この部分にフィルターを取り付けることは意義があるものと考ええる。

著者の臨床応用の結果では、1時間以上の体外循環で心腔内血液吸引側回路に40 μ ポリエステルフィルターを使用した群では、GPT, LDH, CKの上昇が少なく、溶血に対しての阻止的効果が推測された。また血小板数は減少し体外循環中血小板の一部は肝臓にとりこまれるものの、フィルターにおける血小板凝集物の付着効果が推測された。体外循環の血小板減少の他の原因として1) 機械的損傷、2) 機能のない血小板を含む保存血による希釈、3) 溶血で放出されるADP (Adenosinediphosphate) による血小板凝集、4) 体外循環回路表面への血小板の凝集、5) ヘパリンによる血小板凝集、6) 限局的なDIC (Disseminated in-

travascular coagulation) による血小板消費、7) プロタミンあるいはヘパリン・プロタミン複合体による血小板凝集などがあげられている¹⁵⁾。

体外循環終了時の塞栓については Evans ら¹⁶⁾ は、人工心肺使用後4日以内に死亡した13症例のすべてに、多数の脂肪塞栓を糸球体毛細血管に見出ししている。また肺、心筋、大脳皮質の毛細血管にも同様の脂肪塞栓の存在を指摘している。Hill ら¹⁷⁾ は、脳における微小塞栓の影響を215人の心血管疾患の剖検例で検討し、開心術をうけた102例の80%に脂肪塞栓を認めている。

著者は肺生検により人工心肺の影響を観察した。体外循環時間が30~90分の主に僧帽弁疾患において、体外循環開始前および閉胸時に肺生検を行い、40 μ ポリエステルフィルターを心腔内血液吸引側に使用した群および非使用群の、それぞれ10例について検討してみた。その結果、病理組織学的には、体外循環が30~60分の短時間例には、40 μ ポリエステルフィルターの有無による差はほとんどなく、60分以上の群では40 μ ポリエステルフィルター使用群に肺毛細血管内の赤血球凝集塊や線維組織塊が少ないことを認めている。

肺生検は主に右中葉より行ったが、この組織片がすべて全肺野の変化を代表するか否かについては、種々問題のあるところであるが、肺循環動態の変動は、程度の差はあれ全肺野に及ぶものであって、各疾患相互の比較検討を行うには、一定部位よりの採取が必要である。

森本¹⁸⁾ は、肺生検により、常温下体外循環の肺胞壁に及ぼす影響は可逆的であると報告し、Gasperi¹⁹⁾ は15例の体外循環において、灌流前、灌流終了時、閉胸時の3回、肺生検を施行し、灌流時間が40~60分群の閉胸時および60~130分群の灌流終了時と閉胸時に微小塞栓を見出し、微小塞栓の存在は、体外循環の長さに関連していることを指摘している。Asada ら²⁰⁾ は、150分以上の体外循環症例の肺生検で、光学顕微鏡では軽い浮腫しか観察できなかったが、電子顕微鏡では、肺胞壁や毛細血管周囲間隙の分散、ミトコンドリアなどの膨化をともなったI型やII型肺胞細胞の細胞質の空胞形成、毛細管内皮細胞の空胞形成を認めている。Connel ら²¹⁾ も電子顕微鏡による観察で、1時間以上の症例に、ダクロンウールフィルターをもちいて白血球の凝集塊を除去すると効果的であるとしている。

また著者の体外循環後のフィルター面の染色では、長時間症例ほど40 μ ポリエステルフィルターに脂肪球が多くみられ、ある程度脂肪塞栓を予防するものと思われた。しかし荒木²²⁾ は、心腔内血液吸引側の40 μ ポリエステルフィルターによる脂肪球の捕捉は充分でないとしている。Clark ら²³⁾ はダクロンウールフィルターを心腔内血液吸

引側のみの群と、動脈側のみの群で、脂肪量を測定し、両者間に推計学的に有意の差はないことから、心腔内血液吸引側のみにフィルターを使用することを勧めている。このダクロンウールフィルターを、心腔内血液吸引側に用いて、病院死が19.8から6.8%に、脳の塞栓症が31から4.1%に減少したとの報告もある²⁴⁾。

このように体外循環における微小塞栓が患者の予後に与える重大性は、多くの報告からも指摘されているが、微小塞栓を直接体外循環中に検索することは困難であった。Kessler ら²⁵⁾は、50 μ 以上のもので4500 エコー/分まで数えることの可能な Detecting Chamber を開発して、円板型、膜型および2種の気泡型人工肺について、微小塞栓の検索を行なっている。成人用気泡型は3 l/分の灌流量で6 l/分の酸素量のばあい、比較的低い値を示すが、酸素量を9 l/分にすると固型物の数は10~100倍に増加している。しかし膜型では酸素量に関係なく680/分エコーであるとしている。

また田宮ら²⁶⁾は自然濾過による効果をねらい、人工肺中に2重フィルター(71+45 μ)を組み込み、超音波 Doppler 血流計で血流波を観察し、除泡能の効果を報告している。

Patterson ら²⁷⁾は、脳不全に対するフィルターの効果を、成犬の右頸動脈と右頸静脈を短絡し、その間に人工心肺と超音波の Detecting Chamber をもうけ、覚醒させたまま、25 μ の直径の穴をもつステンレスメッシュの有無により、8時間の体外循環を行い、脳への影響を調べている。フィルター非使用群の6頭の犬は、1.5 l/分の灌流量で3.7時間目に昏迷が出現したが、フィルター使用群の7頭中5頭の犬は、実験中を通じて意識明瞭であり、他の2頭も7.5時間目に初めて昏迷が現われ、フィルターの脳不全への効果を認めている。

本多ら²⁸⁾は、40 μ ポリエステルフィルターを動脈側に使用して、覚醒時間の短縮をみたしと報告しているが、溶血の上昇、血小板破壊などがあり、フィルターの設置場所や、フィルター中で血流が4回にわたって変る構造上の問題を指摘している。

このようにマイクロフィルターは、臨床において血栓や塞栓に対する予防効果が期待できるが、いまだ完全なものではない。すなわちフィルターの目を細かくして濾過効果をあげようとする、抵抗や溶血の問題が生じてくる。著者の雑種成犬をもちい、種々のフィルターを組み合わせた部分体外循環では、動脈側に40 μ ポリエステルフィルターを追加した第4群が肺生検において最も生理的で、人工心肺内の180 μ ナイロンフィルター単独では肺病変が著しかった。しかし180 μ の人工肺内と Air trap 内の二つの

フィルターによって、著明な肺病変は予防しえた。

以上の体外循環用各種フィルターとともに、人工肺充填をする場合の、保存血を濾過する、輸血用フィルターも注目されている。

著者が行った、雑種成犬をもちいての、3週間保存自家血輸血で²⁹⁾、180 μ 普通輸血用フィルターでの肺動脈楔入圧上昇が、40 μ ポリエステル輸血用フィルターで予防でき、肺生検で40 μ ポリエステルフィルター群が、無気肺や浮腫の程度が180 μ フィルター群よりやや少ない傾向にあることより、保存血輸血時、輸血用マイクロフィルターを使用することは、細肺動脈、肺毛細血管塞栓をある程度予防すると思われた。

結 語

体外循環の長時間応用を安全にするために、血液内異物の除去に用いられるフィルターの検討を行うべく、著者は180 μ フィルターと40 μ フィルターについて実験を行い、合わせて臨床応用の知見を検討し、以下の結論をえた。

1) 保存血をもちいての閉鎖回路での灌流実験では、ポリエステルウレタンおよびダクロンウールフィルターが血小板数減少が著明で、微小血栓除去能力がすぐれていた。40 μ ポリエステルフィルターは、CKの上昇が少なく、血漿ヘモグロビン値は他のフィルターに比して低い傾向にあり、溶血が少ないものと思われた。圧較差は、灌流5時間の5 l/分の流量で、40 μ ポリエステルフィルターが平均21 mmHgと最も低かった。以上より40 μ ポリエステルフィルターを選び、臨床応用した。

2) 同一面積(28.5 cm²)の180 μ ナイロンフィルターと40 μ ポリエステルフィルターの、閉鎖回路をもちいての灌流実験では、40 μ ポリエステルフィルターの溶血が著しく、2.5 l/分の灌流量で、30時間後にとりはずした40 μ ポリエステルフィルターで平均15 g、180 μ ナイロンフィルターで平均8 gの血球成分の捕捉があった。

3) 雑種成犬の下行大動脈に面積161 cm²の40 μ ポリエステルフィルターを挿入した実験では、CKの上昇はみられたが、血小板および圧較差に著変はなく、新鮮血に対する40 μ ポリエステルフィルターの影響はそれほど大きくないものと思われた。

4) 雑種成犬をもちい、種々のフィルターを組み合わせた部分体外循環では、動脈側に40 μ ポリエステルフィルターを追加した第4群が、肺生検において最も生理的傾向を示し、人工肺内の180 μ ナイロンフィルターのみの第1群では肺病変が著しかった。以上より40 μ ポリエステルフィルターを追加することの有利性が認められるが、現在臨床で行っている180 μ の人工肺内のフィルターと180 μ

の Air trap のフィルターの併用によっても、著明な肺病変を予防しうる。

5) 40 μ ポリエステルフィルターを心腔内血液吸引側に用いた臨床応用では、1時間以上の体外循環で、フィルター使用群は、GPT, LDH, CK の上昇が少なく、また血小板数の減少がみられた。肺生検においても体外循環1時間以上で40 μ ポリエステルフィルター使用例では、非使用群に比して、血栓、うっ血が少ない傾向にあった。また40 μ ポリエステルフィルター面に少量ではあるが、体外循環の長いものほど脂肪球をみた。

稿を終るのにぞみ、ご懇篤なるご指導、ご校閲をたまわった恩師和田寿郎教授ならびに小松作蔵助教授に深甚なる感謝を捧げるとともに、病理組織標本にて、終始ご指導下さった、森道夫助教授、室谷光三助教授に深謝いたします。さらに本研究にご協力下さった教室各位に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 和田寿郎, 榎野隆二: 灌流後症候群. 肺と心 **13**, 127-135 (1996).
- 2) 和田寿郎, 金子正光: 体外循環を用いる開心術の簡易化—Wada All-in-One Oxygenator を中心に—。外科診療 **13**, 471-475 (1971).
- 3) 金井 泉, 金井正光: 臨床検査法提要, 血液一般検査法. 25 版, VI-19 金原出版, 東京 (1969).
- 4) 和田寿郎, 田代豊一, 須田義雄: われわれの, いわゆる Thermo-Helix Oxygenator とこれによる直視下心内手術の成績. 胸部外科 **15**, 368-379 (1962).
- 5) 須田義雄: 直視下心内手術の研究 (その III). 札幌医誌 **23**, 397-422 (1963).
- 6) Lee, W. H., Krumhaar, D., Fonkalsrud, E. W., Schjeide, O. A. and Maloney, J. V. Jr.: Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. Surgery **50**, 29-39 (1961).
- 7) 須田義雄: 人工心肺回路装置の工夫 (とくにわれわれの除泡兼濾過装置について). 胸部外科 **21**, 674-675 (1968).
- 8) Nose, Y.: The oxygenator, Manual on artificial organs. II, 177-183, The C. V. Mosby Company, Saint Louis (1973).
- 9) 藤倉一郎: 開心術のための人工肺. 68-70 メディカル出版社, 東京 (1976).
- 10) Reed, C. C., Romagnoli, A., Taylor, D. E. and Clark, D. K.: Particulate matter in bubble oxygenators. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **68**, 971-974 (1974).
- 11) Swank, R. L.: Alteration of blood on storage, measurement of adhesiveness of "Aging" platelets and leukocytes and their removal by filtration, New Engl. J. Med. **265**, 728-733 (1961).
- 12) Osborn, J. J., Swank, R. L., Hill, J. D., Aguilar, M. J. and Gerbode, F.: Clinical use of a Dacron wool filter during perfusion for open-heart surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **60**, 575-581 (1970).
- 13) Patterson, R. H. and Twichell, J. B.: Disposable filter for microemboli. J.A.M.A. **215**, 76-80 (1971).
- 14) 森 康, 北野一郎, 安達博昭, 浅井康文, 小松作蔵, 和田寿郎: 拍動性陰圧制御による心腔内陰圧吸引装置に関する研究. 人工臓器 **4**, 299-305 (1975).
- 15) 体外循環と血小板 (心臓血管外科抄読会). 胸部外科 **29**, 223-225 (1976).
- 16) Evans, E. A. and Wellington, J. S.: Emboli associated with cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **48**, 323-330 (1964).
- 17) Hill, J. D., Aguilar, M. J., Baranco, A., Lanerolle, P. and Gerbode, F.: Neuropathological manifestation of cardiac surgery. Ann. Thorac. Surg. **7**, 409-417 (1969).
- 18) 森本重利: 各種心疾患における肺の微細構造に関する研究. 四国医誌 **27**, 527-544 (1971).
- 19) Gasperis, C. D.: Human lung fat microembolism associated with cardiopulmonary bypass, electron microscopic evidence. Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **2**, 84-91 (1968).
- 20) Asada, S. and Yamaguchi, M.: Fine structural change in the lung following cardiopulmonary bypass, its relationship to early postoperative course. Chest **59**, 478-483 (1971).
- 21) Connel, R. S., Page, U. S., Bartley, T. D., Bigelow, J. C. and Webb, M. C.: The effect on pulmonary ultrastructure of Dacron-wool filtration during cardiopulmonary bypass. Ann. Thorac. Surg. **15**, 217-229 (1973).
- 22) 荒木 威: 体外循環における血中脂肪球の消長 (その由来と血液濾過装置の効果について). 日胸外会誌 **23**, 866-874 (1975).
- 23) Clark, R. E., Margraf, H. W. and Beauchamp, R. A.: Fat and solid filtration in clinical perfusion. Surgery **77**, 216-224 (1975).
- 24) Hill, J. D., Osborn, J. J., Swank, R. L., Aguilar, M. J., Lanerolle, P. and Gerbode, F.: Experience using a new Dacron-wool filter during extracorporeal circulation. Arch. Surg. **101**, 649-652 (1970).
- 25) Kessler, J. and Patterson, R. H.: The production

- of microemboli by various blood oxygenators. *Ann. Thorac. Surg.* **9**, 221-228 (1970).
- 26) 田宮達男, 堀部治男, 西沢 直, 古謝景春, 伊藤 進, 伊藤和人, 川上 仁, 尾形建三郎: Microfilter 内臓人工肺の開発とその臨床使用経験. *胸部外科* **29**, 190-196 (1971).
- 27) Patterson, R. H., Kessler, J. and Bergland, R. M.: A filter to prevent cerebral damage during experimental cardiopulmonary bypass. *Surg. Gynec. Obstet.* **135**, 71-74 (1971).
- 28) 本多正知, 小川隆司, 下野達宏, 伊藤忠弘, 安西信行, 藤倉一郎: 体外循環におけるフィルターの効果. *人工臓器* **2**, 295-299 (1973).
- 29) 浅井康文, 草島勝之, 須田義雄, 和田寿郎: 保存血大量輸血におけるフィルターの効果. *日救医誌* **3**, 3号, 63 (1976).